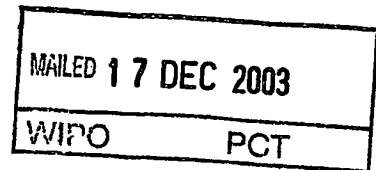




URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

*P o t r d i l o*  
*C e r t i f i c a t e*



Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

17.12.2002 (17.dec.2002)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200200305

(54) Naziv (*Title*):

ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD PSIHOSTIMULANSOV

Ljubljana, 20.11.2003

Janez Kuček-Mezek  
svetovalec Vlade



**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



## ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

### 1. Naslov za obveščanje:

LEK d.d.

Sektor intelektualna lastnina

Verovškova 57, 1526 LJUBLJANA

tel.: (01) 580 20 05

faks: (01) 568 21 23

šifra: LI/1422

### Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 17. 12. 2002

Številka prijave: P- 2002 00305

Žig urada in podpis:

### 2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

LEK farmacevtska družba d. d.

Verovškova 57, 1526 LJUBLJANA

Slovenija

### 3. Zastopnik:

Registrska številka:

### 4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

KRISCH IGOR, Šarhova 18, 1000 LJUBLJANA

ŽIVIN MARKO, Vegova 17, 6000 LJUBLJANA

MILIVOJEVIČ NATAŠA, Tbilisijska 88, 1000 LJUBLJANA

RUČMAN RUDOLF, Spodnje Gameljne 72, 1211 LJUBLJANA-ŠMARTNO

BOLE BREDA, Vrtača 3, 1000 LJUBLJANA

URLEB UROŠ, Peričeva 29, 1000 LJUBLJANA

### 5. Naziv izuma:

ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD PSIHOSTIMULANSOV

### 6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

### 7. Dodatne zahteve:

- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem  
☐ predhodna objava patenta po preteku \_\_\_\_ mesecev  
☐ prijava je izločena iz prijave številka:

### 8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

### 9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 26 strani 2x  
☒ patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) 3 strani; število zahtevkov: 14 2x  
☒ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: 3 2x  
☒ povzetek  
☐ potrdilo o plačilu prijave pristojbine  
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati  
☐ pooblastilo zastopniku  
☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: \_\_\_\_\_  
☐ potrdilo o razstavnih prednostnih pravicah  
☐ podatki o drugih prijaviteljih  
☐ podatki o drugih izumiteljih  
☐ prikaz zaporedja nukleotidov, ali aminokislin v pisni obliki  
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki  
☐

Prejeto dne: 17-12-2002		Osebnost oddaja: <input type="checkbox"/>
Podpis: _____	Oddano priporočeno dne: 16/12-02	

LEK d.d.  
KOŠAK ALENKA

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

## Zdravljenje odvisnosti od psihostimulansov

### Področje tehnike v katero spada izum

(MPK A 61 K 31/48)

Pričujoči izum spada v področje farmacevtske industrije in se nanaša na novo metodo zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov, zlasti kokaina, oziroma na novo uporabo 9,10-didehydro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8β-aminometilergolina ali njegove farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli, spojine poznane tudi z oznako LEK-8829, kakor tudi na farmacevtske pripravke, ki to spojino vsebujejo. Natančneje se izum nanaša na metodo zmanjšanja (angl. "*inhibition*") ali odpravljanja simptomov odvajanja od psihostimulansov, zlasti kokaina, pri ljudeh zdravljenih za psihostimulatorno zlorabo s poudarkom na metodi preprečevanja hrepenenja (angl. "*craving*") po odvajanju od psihostimulansov, zlasti kokaina, z uporabo spojine LEK-8829.

### Tehnični problem

Ker v medicini še vedno ni v uporabi zdravila za učinkovito zdravljenje odvisnosti od psihostimulansov, zlasti kokaina, obstaja stalna potreba po novi in izboljšani metodi zdravljenja odvisnosti.

### Stanje tehnike

Psihostimulansi kot so kokain in amfetamin ter njegovi derivati so snovi, ki pri človeku povzročijo evforijo, zvečajo pozornost (zmanjšajo utrujenost) in povečajo telesno zmogljivost. Poročajo, da je primarno mesto učinkovanja psihostimulansov mezolimbični in mezokortikalni dopaminergični sistem. Učinkovine najprej povečajo dopaminergično transmisijo, ponavljajoče jemanje pa vodi v stanje zmanjšane dopaminergične aktivnosti, ki ima za posledico stanje odvisnosti. Povečana dopaminergična aktivnost je pri kokainu primarno posledica inhibicije aktivnosti membranskega transportnega proteina, ki iz sinaptične reže odstranjuje fiziološko sproščeni dopamin. Amfetamin pa pretežno učinkuje tako, da povzroči masivno sproščanje v sinaptično režo. Poleg tega je tudi močan inhibitor monoaminske oksidaze in s tem znotrajceličnega metabolizma dopamina.

Literatura sicer opisuje poskuse zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov oziroma kokaina, vendar do danes še vedno ni učinkovitega zdravila za zdravljenje odvisnosti.

US patent št. 5,075,341 opisuje metodo zdravljenja odvisnosti od kokaina z buprenorfinom.

US patent št. 4,935,429 opisuje metodo zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov, zlasti od kokaina, z agonisti dopamina in sicer s farmacevtsko sprejemljivimi ergot alkaloidi kot agonisti dopamina, prednostno z bromokriptinom.

Kokain in njegove kislinske adicijske soli, kot hidrokloridna sol, so dobro znane kot psihostimulansi. Kemijska struktura kokaina je opisana na primer v The Merck Index, *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 13<sup>Ed</sup>, 2001, pod monografsko številko 2480.

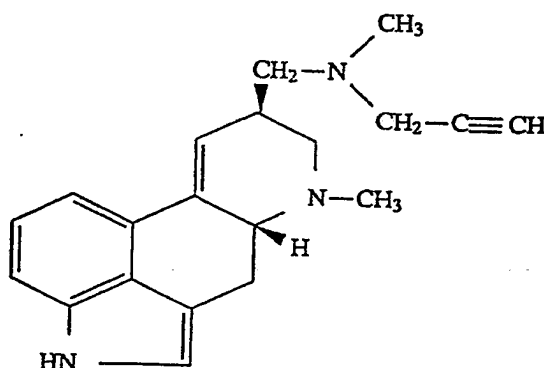
Bromokriptin in njegove kislinske adicijske soli, kot na primer metansulfonska sol, je znan kot inhibitor prolaktina in antiparkinsonik in je opisan na primer v The Merck Index pod monografsko številko 1400.

L. Handelsman in drugi, *Am. J. Addict* 1997, Vol 6 (1), p 54-64 navajajo, da kljub začetnim obetavnim pilotnim študijam nedavne raziskave niso podprle učinkovitosti bromokriptina za zmanjšanje uporabe kokaina pri ljudeh odvisnih od njega ali hrepenenja po kokainu. Te študije zdravljenja odvisnosti od kokaina z bromokriptinom so bile omejene na uporabo nizkih doz bromokriptina, do 7.5 mg dnevno.

### Opis rešitve tehničnega problema s primeri

Izum temelji na nalogi najti novo in izboljšano metodo zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov, zlasti kokaina ali njegovih farmacevtsko sprejemljivih kislinskih adicijskih soli, z zdravilom, ki bi delovalo kot antidot proti akutnim (toksičnim) učinkom predoziranja kokaina, ki bi blokiralo evforične učinke kokaina in, ki bi ublažilo abstinenčni sindrom po odtegnitvi kokaina odvisnim osebam, ter tako preprečevalo hrepenenje po ponovnem jemanju kokaina.

Ta problem smo rešili s pričujočim izumom, ki se nanaša na novo metodo zdravljenja odvisnosti od kokaina z uporabo 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8β-aminometilergolina ali njegove farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli s formulo:



Učinkovina deluje kot delni agonist dopamina in se lahko uporabi v obliki proste baze ali v obliki njene farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli. Farmacevtsko sprejemljiva kislinska adicijska sol se lahko pripravi s presnovo preje imenovane učinkovine v obliki proste baze s fiziološko sprejemljivimi organskimi ali anorganskimi kislinami kot so očetna, mravljinčna, maleinska, vinska, citronska, metansulfonska, bromovodikova, hidrokloridna, sulfonska kislina in druge. Kot prednostna sol preje imenovane učinkovine, ki se lahko v danem primeru uporablja tudi v diastereomernih oblikah ali racematih, je bimaleatna sol.

Spojina 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolin je bila poznana iz US patenta št. 5,288,724 v katerem so zaščiteni novi ergolinovi derivati 2-propinilamina z antidepresivnim in anksiolitičnim delovanjem.

US patent št. 5,480,885 istih avtorjev opisuje metodo zdravljenja psihoz z antipsihotično učinkovito količino ergolinil derivatov 2-propinilamina.

Članek I.Krisch, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, Vol. 271 (1), str. 343-352, opisuje farmakološke študije novega ergolinskega derivata 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina kot potencialnega antipsihotika, označenega kot LEK-8829 in ponazorjenega s kemijsko strukturno formulo.

V nadaljnjem opisu pričujočega izuma je za spojino 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolin oziroma za njene farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli uporabljena oznaka LEK-8829.

Ugotovili smo, da je spojina z oznako LEK-8829 na več farmakoloških modelih na poskusnih živalih učinkovala na način, da je mogoče sklepati na potencialno uporabnost pri zdravljenju kokainske odvisnosti pri ljudeh.

Po našem mnenju je učinkovina LEK-8829 in njene farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli poleg zdravljenja kokainske odvisnosti pri ljudeh primerna lahko tudi za zdravljenje odvisnosti od drugih psihostimulansov, kot so amfetamin, metamfetamin, dekstroamfetamin, 3,4-metilendioksimetamfetamin in pemolin.

Na podlagi znane hipoteze o ločeni vlogi dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub> oziroma D<sub>1</sub> pri nastanku kokainske odvisnosti ter rezultatov testiranja na več farmakoloških modelih na poskusnih živalih, ki so pokazala antagonistične učinke LEK-8829 na dopaminske receptorje D<sub>2</sub> ter na agonistične učinke na receptorje D<sub>1</sub>, smo na

modelu samoinjiciranja kokaina pri poskusih na podganah uporabili model "hrepenenje" (angleško: "*craving*"), to je paradigmo "ekstinkcija in recidiv znotraj seanse" ter preiskusili ali LEK-8829 lahko prepreči recidiv samoinjiciranja. Delovanje učinkovine LEK-8829 (v obliki bimalne soli) smo primerjali z učinkom bromokriptina (v obliki metansulfonatne soli), kokain smo pri poskusih na podganah uporabili v obliki hidrokloridne soli.

Pri tem smo nepričakovano ugotovili, da je učinkovina LEK-8829 sorazmerno z uporabljenimi dozami zmanjšala ali preprečila recidiv samoinjiciranja, medtem ko bromokriptin ni imel takšnega učinka. Na podlagi testov na poskusnih živalih ugotavljamo, da bi učinkovina LEK-8829 bila lahko uporabna za lajšanje simptomov hrepenenja po kokainu pri ljudeh odvisnih od kokaina v obdobju abstinence. Ker tudi podatki iz literature ne podpirajo domneve, da bromokriptin preprečuje recidiv hrepenenja po kokainu, kot navajata H.R.Krancler in L.O.Bauer v članku, Br.J.Addict.1992, Vol. 11, str. 1537-1548, bi po našem mnenju lahko bila učinkovina LEK-8829 izboljšano zdravilo glede na znani bromokriptin. Navedena ugotovitev je bila resnično nepričakovana in presenetljiva.

Dobro je znana zvonasta krivulja razmerja med razpoložljivim odmerkom kokaina in hitrostjo samoaplikacije kokaina pri poskusnih živalih, kot opisuje na primer F.I.Carroll in drugi, J.Med.Chem., Vol. 42, št. 15, str.2721-2736 (1999), "Pharmacotherapies for Treatment of Cocaine Abuse: Preclinical Aspects". Z novo metodo zdravljenja v smislu izuma smo dosegli znižanje vzpenjajočega dela krivulje odnosa med odmerkom ter vnosom kokaina, prav tako tudi zmanjšanje vnosa pri največjem razpoložljivem odmerku kokaina na padajočem delu krivulje. Dosedaj znana in predlagana zdravila oziroma učinkovine za zdravljenje odvisnosti od psihostimulansov, zlasti kokaina, niso dosegala želenega znižanja preje navedene zvonaste krivulje, ki je lahko merilo za učinkovitost zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov, kot kokaina. Navedena ugotovitev, ki tudi ponazarja novo in pomembno izboljšanje zdravljenja odvisnosti od



psihostimulansov, zlasti kokaina, pri ljudeh s spojino LEK-8829, predstavlja tudi nepričakovano učinek.

Učinkovina LEK-8829 v smislu izuma se lahko uporabi oralno ali parenteralno kot taka ali kot pripravek v sestavi z običajnimi farmacevtskimi nosilci ali ekscipienti. Lahko se uporabi oralno v oblikah kot so tablete, disperzijski praški, granule, kapsule, sirupi in eliksirji, ali parenteralno v obliki raztopin, kot so na primer sterilne injekcijske vodne raztopine. Tablete lahko vsebujejo učinkovino v sestavi z običajnimi farmacevtsko sprejemljivimi ekscipienti, kot se na primer inertni diluenti in granulacijska, disintegracijska in lubrikacijska sredstva. Tablete so lahko neobložene ali obložene s pomočjo znanih tehnik za počasno disintegracijo in absorpcijo v gastrointestinalnem traktu in s tem zagotovijo zadržano delovanje v daljšem časovnem obdobju. Suspenzije, sirupi in eliksirji lahko vsebujejo učinkovino v sestavi z običajnimi ekscipienti. Kapsule lahko vsebujejo učinkovino samo ali v sestavi s trdnimi inertnimi diluenti. Injekcijski pripravki se lahko pripravijo z znanimi tehnikami in vsebujejo učinkovino v sestavi z nosilcem ali adjuvantom.

Dozirna enota v farmacevtskih pripravkih v smislu izuma vsebuje od 0.001 do 20 mg učinkovine LEK-8829, prednostno od 0.1 do 5.0 mg, v obliki proste baze ali njene farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli.

Izum se nanaša tudi na uporabo učinkovine LEK-8829 in njene farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli za izdelavo farmacevtskega pripravka za zdravljenje odvisnosti od kokaina.

Izum opisujejo, vendar z ničemer ne omejujejo sledeči primeri:

## PRIMER 1

### Učinki na lokomotorno aktivnost

Pri poskusih na osmih miših je LEK-8829 (v obliki bimalne soli) po i.p. injiciranju zavrl povečano lokomotorično aktivnost, ki jo povzroči i.p. injiciranje kokaina v odmerku 20 mg/kg. Zaviralni učinek je bil odvisen od odmerka ( $ID_{50} = 1.2$  mg/kg). Čeprav je LEK-8829 zavrl tudi spontano lokomotorično aktivnost ( $ED_{50} = 2.1$  mg/kg), pa razmerje  $ED_{50} / ID_{50}$ , ki znaša 1.8, kaže na delno selektivnost učinkovanja proti kokainu.

## PRIMER 2

### Študije diskriminatorno stimulirajočih učinkov

Pri poskusih na šestih podganah LEK-8829 (v obliki bimalne soli) v odmerkih 0.25 do 2.5 mg/kg ni zamenjal diskriminatorno stimulirajočega učinka kokaina v odmerku 10 mg/kg. Po drugi strani pa je na enakem modelu, to je na šestih podganah, LEK-8829 (v obliki bimalne soli) v odmerkih 0.5 do 5 mg/kg delno zavrl diskriminatorno stimulirajoči učinek kokaina v odmerku 10 mg/kg. Delni antagonizem učinka kokaina (56%) se je pojavil pri odmerku 2.5 mg/kg. Diskriminatorno stimulirajoči učinki LEK-8829 (v obliki bimalne soli) v odmerkih 0.032 do 0.32 mg/kg so bili preiskušeni tudi na štirih opicah *Rhesus*, ki so bile naučene razlikovati kokain (0.4 mg/kg) od fiziološke raztopine. Diskriminatorno stimulirajočega učinka same snovi LEK-8829, tako kot podgane, tudi opice niso prepoznale v smislu učinkovanja kokaina, temveč učinka LEK-8829 niso ločevale od učinkov fiziološke raztopine. Po literaturnih navedbah je dobro znano, da so glodalci in primati sposobni od fiziološke raztopine specifično razlikovati večino psihostimulansov, ki jih ljudje zlorabljajo. Zato je model specifičnega razločevanja psihostimulansov (angl. "*drug discrimination*") na poskusnih živalih primerna

metoda za vrednotenje novih učinkovin pri zlorabi psihostimulansov. Rezultati ponazorjene študije kažejo na to, da LEK-8829 nima adiktivnega potenciala kakršnega izkazuje kokain, ampak učinke kokaina preprečuje.

### PRIMER 3

#### Študije na živalskih modelih samoinjiciranja kokaina

Delovanje snovi LEK-8829 (v obliki bimalneatne soli) v odmerkih 0.25 do 2.5 mg/kg na ugodje, ki izzove samoinjiciranje kokaina je bilo vrednoteno kot učinek na hitrost samoinjiciranja kokaina pri poskusih na petih podganah. Za določitev specifičnosti učinkovanja na kokain je bila kot primerjalni stimulans uporabljena raztopina saharina. LEK-8829 je v območju odmerkov 0.25 do 1.55 mg/kg povzročil desni premik krivulje razmerja med odmerkom in odgovorom za kokain (štiri od petih živali), pri eni od živali pa je tudi znižal višino krivulje. V območju srednjih odmerkov je LEK-8829 pri treh živalih povzročil povečanje celokupnega vnosa kokaina. Rezultati kažejo na to, da LEK-8829 blokira ugodno stimulativno učinkovanje kokaina. LEK-8829 je vplival tudi na vnos saharina (nespecifično delovanje), vendar pa je bil v primerjavi z učinkovanjem na kokain ( $ED_{50} = 0.17$  mg/kg), zaviralni učinek LEK-8829 na vnos saharina izražen pri večjih odmerkih ( $ED_{50} = 2.16$ ).

Učinkovanje LEK-8829 (v obliki bimalneatne soli) v odmerku 0.032 do 0.32 mg/kg i.m. na samoinjiciranje kokaina v primerjavi z učinkovanjem na vnos hrane (specifičnost učinkovanja na ugodje, ki ga izzove kokain, v primerjavi z nespecifičnim sedativnim delovanjem) smo preiskusili tudi na štirih opicah vrste *Rhesus*. LEK-8829 je zavrl samoinjiciranje kokaina; učinek je bil odvisen od odmerka. Pri manjšem in srednjem odmerku (0.032 in 0.1 mg/kg) je LEK-8829 znižal vzpenjajoči del krivulje odnosa med odmerkom ter vnosom kokaina, prav tako pa tudi zmanjšal vnos pri največjem razpoložljivem odmerku kokaina (0.3

mg/kg inj.) na padajočem delu krivulje. Pri največjem odmerku (0.32 mg/kg) je LEK-8829 blokiral učinek kokaina v celotnem (vzpenjajočem in padajočem) delu krivulje razmerja med odmerkom in vnosom kokaina (*vide* F.I.Carrol in drugi, J.Med.Chem., Vol. 42, št. 15, 2721-2736, (1999)). LEK-8829 je pokazal le majhen zaviralen učinek na vnos hrane. Rezultati kažejo na specifično učinkovanje spojine LEK-8829 proti delovanju kokaina.

#### PRIMER 4

Primerjalno testiranje spojine LEK-8829 in bromokriptina na modelu "hrepenenje" ("*craving*") pri podganah, ki si samoinjicirajo kokain

#### UVOD

##### Krog zasvojenosti

Pri nastanku zasvojenosti z drogami (psihostimulansi, opijati) so vpletene možganske strukture, ki so pomembne za motivacijo ter za doživljanje občutkov ugodja – možganski sistem za nagrajevanje (Dackis in O'Brien, 2001). Psihomotorni stimulansi so zasvojljivi, saj povzročajo občutek ugodja in hkrati ojačujejo vedenje, ki je pripeljalo do njihovega zaužitja (angl: "*drug reinforcement*"). Pri rekreativnem jemanju drog lahko krog zasvojenosti opredelimo z dvema vrstama vedenjskih vzorcev. "Apetitivno" vedenje je povezano z željo (motivacijo) po zaužitju droge in se kaže kot psihomotorni nemir pred zaužitjem, "konzumatorno" vedenje pa označujeta vnos droge v organizem ter znaki in subjektivni opisi intenzivnih občutkov ugodja (euforije) neposredno po zaužitju. Euforija je torej nagrada, ki ojači vedenje, ki je pripeljalo do vnosa droge (pozitivno pogojevanje). Fiziološke procese, ki so podlaga za apetitivno in konzumatorno vedenje in ki pripeljejo do nagrade, označujejo z izrazom "proponentni" procesi.

## Spirala odvisnosti

Krog zasvojenosti lahko preide v spiralo odvisnosti. Za spiralo odvisnosti je značilno, da odpovedo mehanizmi uravnavanja vnosa droge v organizem (Ahmed in sod.; 2002). Ugodje se ob kroničnem jemanju droge zmanjšuje, povečuje pa se želja po ponovnem zaužitju, kar se pokaže z višanjem odmerkov ter s pogostejšim jemanjem droge (razvoj tolerance). Dodatno povečuje željo po ponovnem zaužitju droge še negativno pogojevanje zaradi palete neprijetnih psihofizičnih občutkov (disforija), ki spremljajo odtegnitev droge in pri kroničnem uživalcu lahko privedejo do odtegnitvenega sindroma. Odtegnitev droge namreč razgali nasprotne, t.i. "oponentne" procese, ki so se razvili kot protiutež kronični prisotnosti droge v možganih. Disforija je še posebej izrazita pri kroničnem jemanju opijatov, pri katerem odtegnitev sproži številne neprijetne vegetativne znake, ki so posledica oponentnih procesov v možganskem deblu. Pri zasvojenosti s psihostimulansi pa se razvije predvsem psihična odvisnost. Psihična odvisnost temelji na nevrokemičnih prilagoditvah (plastičnosti) možganskega sistema za nagrajevanje (Weiss in drugi, 2001, Shalev in drugi, 2002). Intenzivno hrepenenje po drogi med odtegnitvijo se izrazi z zmanjšano pestrostjo vedenjskih vzorcev v korist neobvljadeljivega ponavljanja vedenja povezanega z jemanjem droge (kompulzivno vedenje).

## Patofiziološka podlaga za kokainsko odvisnost

Podlaga za odpoved kontrole vnosa kokaina v organizem so plastične prilagoditve v možganskem sistemu za nagrajevanje. Kokain deluje tako, da zavira delovanje dopaminskega transporterja in tako ovira privzem sproščenega dopamina v presinaptične končiče, kar poveča koncentracijo dopamina v dopaminskih sinapsah (Wise, 1984). Aktivacija dopaminoceptivnih poti sistema za nagrajevanje je udeležena pri oblikovanju in pri izvajanju apetitivnih vedenjskih vzorcev (povezanih z iskanjem kokaina) ter pri nastanku konzumatornih vedenjskih

vzorcev, ki jih subjekt doživlja in izraža kot naval intenzivnega ugodja ob zaužitju (angl: "*cocaine rush*") (Withers in drugi, 1995). Navalu ugodja ob zaužitju kokaina verjetno sledi kratkotrajno obdobje zmanjšane aktivnosti nevronske poti, ki so se aktivirale med zaužitjem (povratni učinek). Pri kroničnem jemanju se lahko sčasoma živčni prenos, ki sodeluje pri konzumatornem vedenju, slabše odziva na dopamin (toleranca): Zato je za dosego enake nagrade, t.j. ugodja enake intenzitete, potreben povečan vnos kokaina. Po drugi strani pa so ugotovili, da postane živčni prenos, ki sodeluje pri izražanju apetitivnih vedenjskih vzorcev (povezanih z iskanjem droge), verjetno bolj odziven na dopamin. Omenjeno nasprotovanje v odzivnosti dopaminergičnega sistema je morda zgolj navidezno, saj se povečana oziroma zmanjšana odzivnost na dopamin verjetno izražata v dveh različnih dopaminoceptivnih poteh možganskega sistema za nagrajevanje, kar potemtakem omogoča razliko pri odzivanju na dražljaje, ki sprožajo apetitivno oziroma konzumatorno vedenje (Mc Farland in Kalivas, 2001).

Nekateri avtorji pri nastanku kokainske odvisnosti bolj poudarjajo pomen negativnega pogojevanja zaradi disforije, ki je posledica oponentnih nevrokemičnih procesov v možganskem sistemu za nagrajevanje. Anhedonijo, ki se razvije po prekinitvi kroničnega jemanja pa povezujejo z dopaminergično hipoaktivnostjo zaradi okvare dopaminskih nevronov med kroničnim jemanjem (okvara zaradi toksičnih učinkov pretirane dopaminske aktivnosti).

#### Ekstinkcija in recidiv

Po uspešnem razstrupljenju in ugasnitvi (ekstinkciji) vedenjskih vzorcev in simptomov povezanih z jemanjem kokaina in njegove odtegnitve, sledi podaljšano obdobje, v katerem obstaja povečana verjetnost, da se bo spirala odvisnosti obnovila (recidiv). Za obdobje odtegnitve so značilni znaki anergija, anhedonija, depresija, anksioznost in razdražljivost. Menijo, da tudi nekateri od teh simptomov temeljijo na dolgoročnih nevrokemičnih prilagoditvah, zaradi katerih se zmanjša

odzivnost možganskega sistema za nagrajevanje za dopamin. Hrepenenje po kokainu v obdobju abstinence zlahka ojačijo proponentni procesi, katerih skupni imenovalec je ta, da privedejo do povečane koncentracije dopamina v možganskem sistemu za nagrajevanje. Le-to se zgodi na primer ob stresu, pri okoliščinah povezanih z jemanjem kokaina ter pri odpovedi samokontrole (npr. po vnosu relativno nizkega odmerka kokaina)(Spealman in drugi, 1999). Vpliv stresa na recidiv je kompleksen, vsaj deloma pa ga lahko pojasnimo s sproščanjem dopamina v nukleusu akumbensu. Mediator, ki se sprošča ob stresu je kortikotropin sproščajoči hormon (CRH), le-ta pa lahko sproži sproščanje dopamina v akumbensu. Sproženje recidiva ob stiku z dražljaji iz okolja, ki so povezani z jemanjem kokaina, kaže na vpletenost možganskih področij, ki sodelujejo pri pomnjenju (hipokampus, amigdala). Aktivacija teh področij namreč lahko prek direktnih in indirektnih povezav sproži sproščanje dopamina v akumbensu. Prav tako pa že pri enkratni odpovedi samokontrole, kokain posredno, prek povečane sinaptične koncentracije dopamina v akumbensu, lahko sproži ponovitev kompulzivnega vedenja, ki se je razvilo v obdobju kokainske odvisnosti (Koob in drugi, 2001).

#### Vloga dopaminskih receptorjev D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub> pri nastanku kokainske odvisnosti

Pri poskusu razumevanja vloge dopaminskih receptorjev pri nastanku kokainske odvisnosti so zanimivi izsledki raziskav, ki govorijo o ločeni lokalizaciji ter o ločeni vlogi dopaminskih receptorjev D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub> pri nastanku in vzdrževanju zasvojenosti (Khroyan in drugi, 2000). Nekateri raziskovalci so postavili hipotezo, da je aktivacija receptorjev D<sub>2</sub> v osrednjem dopaminergičnem jedru možganskega sistema za nagrajevanje (nukleus akumbens) pozitivno povezana z apetitivnim vedenjem, aktivacija receptorjev D<sub>1</sub> pa pozitivno povezana z konzumatornim vedenjem kroga zasvojenosti (Selfova hipoteza)(Self in drugi, 1996; Self, 1998). Ti raziskovalci menijo, da se po dolgotrajnem uživanju kokaina desenzitirajo dopaminoceptivne poti, ki so vezane na delovanje dopaminskih receptorjev D<sub>1</sub>

(le-ti se večinoma nahajajo v akumbensovi skorji (angl: "*shell*") in senzitivirajo dopaminoceptivne poti, ki so vezane na delovanje dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub> (le-ti se pretežno nahajajo v sredici tega jedra (angl. "*core*")). Z omenjenimi trajnimi spremembami odzivnosti akumbensa razlagajo senzitizacijo apetitivnega vedenja ter razvoj tolerance na kokain.

**Možnosti preprečevanja recidiva kokainske odvisnosti s farmakološkim učinkovanjem na dopaminske receptorje**

Na podlagi zgoraj omenjene dopaminergične teorije so se pojavile hipoteze, da bi lahko z uporabo antagonistov oziroma agonistov dopaminskih receptorjev preprečevali recidiv kokainske odvisnosti. Po Selfovi hipotezi bi npr. antagonisti dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub> lahko zavirali apetitivno vedenje, agonisti dopaminskih receptorjev D<sub>1</sub> pa oponašali kokainski dražljaj in tako nadomeščali potrebo po zaužitju kokaina. Izkazalo se je, da dopaminski antagonisti D<sub>2</sub> (snovi z antipsihotičnim delovanjem) zaradi averzivnih učinkov niso primerni za preprečevanje recidiva (Self in drugi, 1996). Tudi predklinične študije z dopaminskim agonistom D<sub>2</sub> receptorjev bromokriptinom niso dale želenih rezultatov. Bromokriptin ni preprečil recidiva kokainske odvisnosti, v določenih odmerkih pa je recidiv celo povzročil oziroma je bil celo sam zasvojljiv (Wise in drugi, 1990). Poročila pilotskih kliničnih študij z bromokriptinom so bila sprva sicer obetavna, saj je glede na subjektivno poročanje pri kokainskih odvisnikih nekoliko ublažil simptome intenzivnega hrepenenja po kokainu v obdobju abstinence. Žal so kasneje obsežnejše študije pokazale, da ta učinek ni bil statistično značilen (Handelsman in drugi, 1997). Zanimivi so tudi rezultati predkliničnih študij, ki so pokazali, da je mogoče recidiv koakinske odvisnosti preprečiti tako z agonisti kot tudi z antagonistami dopaminskih receptorjev D<sub>1</sub> (Khroyan in drugi, 2000). Lahko bi torej sklepali, da farmakološko preprečevanje kot tudi farmakološko nadomeščanje kokainskega dražljaja zmanjšujeta potrebo po zaužitju kokaina.



## Lastnosti 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina (LEK-8829) in njegovih kislinskih adicijskih soli

Predhodni poskusi so pokazali, da ima LEK-8829, potencialni antipsihotik z atipičnim delovanjem (Krisch in drugi, 1994), antagonistične učinke na receptorjih D<sub>2</sub> ter agonistične učinke na receptorjih D<sub>1</sub> (Živin in drugi, 1996; Živin in drugi, 1998, Sprah in drugi, 1999). Ugotovili smo, da LEK-8829 v bazalnih ganglijah podgan prek stimulacije nevronske poti, ki izražajo receptorje D<sub>1</sub> lahko modulira (zmanjša) hipokinetične učinke, ki jih ima zaradi zaviranja nevronske poti, ki izražajo receptorje D<sub>2</sub> (Glavan in drugi, 2002). Zaradi agonističnih učinkov na dopaminske receptorje smo po eni strani ugotovili uporabo LEK-8829 kot antipsihotičnega zdravila s povečano učinkovitostjo pri zdravljenju negativnih simptomov shizofrenije oziroma kot antipsihotika z zmanjšano tendenco povzročanja parkinsonizma. Podobno razmišljanje glede potencialnih prednosti se je v zadnjem času uveljavilo tudi za nekatere druge, ne-ergolinske spojine s sočasnim agonističnim delovanjem na D<sub>2</sub> in antagonističnim delovanjem na D<sub>1</sub> receptorjih (Jin in drugi, 2002). Po drugi strani pa smo predlagali tudi potencialno uporabnost LEK-8829, kot antiparkinsoničnega zdravila z manjšo tendenco za povzročanje psihotičnega vedenja, kot ga ima npr. bromokriptin (Živin in drugi, 1998).

## NAMEN IN HIPOTEZA

Namen pričujoče študije je bil dokazati učinkovitost LEK-8829 pri preprečevanju recidiva vedenja povezanega s samoinjiciranjem kokaina pri poskusnih podganah po paradigmi "ekstinkcija in recidiv znotraj seanse" ter delovanje LEK-8829 primerjati z bromokriptinom.

Naša hipoteza je temeljila na Selfovi hipotezi o ločeni vlogi dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub> oziroma D<sub>1</sub> pri nastanku kokainske odvisnosti ter na predhodnih

rezultatih, ki kažejo na morebitne antagonistične učinke LEK-8829 na možganske sisteme, ki izražajo dopaminske receptorje  $D_2$  ter na agonistične učinke LEK-8829 na možganske sisteme, ki izražajo dopaminske receptorje  $D_1$ . Postavili smo hipotezo, po kateri LEK-8829 z antagonističnimi učinki na dopaminske receptorje  $D_2$  zavira apetitivne vedenjske vzorce povezane z iskanjem kokaina, z agonističnimi učinki na receptorje  $D_1$  pa posnema kokainski dražljaj in na ta način zmanjšuje potrebo po uživanju kokaina.

## MATERIALI IN METODE DELA

### Živali

Poskusi so bili narejeni na laboratorijskih podganah (število je ponazorjeno nad stolpci na slikah) vrste *Rattus norvegicus* soja Wistar. Uporabili smo samce, ki so ob začetku poskusa tehtali 180 do 210 g. Podgane uporabljene v poskusu so bivale v nadzorovanih razmerah, z 12 urnim nočno-dnevnim ciklom, pri temperaturi 22 do 24°C, v standardiziranih kletkah s prostim dostopom do hrane in vode, po ena v vsaki kletki.

### Uporabljene učinkovine

Za izvedbo poskusov smo uporabili sledeče učinkovine:

Kokain hidroklorid

Bromokriptin mezilat

LEK-8829 (9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8β-aminometilergolin bimalat)

## Operantna kletka za samoinjiciranje

Podgane smo učili in testirali v standardnih operantnih kletkah (Coulbourn Instruments, Allentown, PA, ZDA). Kletke so bile modularno sestavljene in postavljene v zvočno izolirane omarice. V vsaki kletki je bil nameščen ventilator, ki je služil za zračenje in izvor zvoka za prekrivanje zunanjega hrupa. V kletkah so bile nameščene svetilke z belo svetlobo. V vsaki kletki sta bili na eni od sten 2 cm od tal in 10 cm narazen nameščeni dve odprtini s fotocelicama. Leva odprtina s fotocelico je bila aktivna, desna neaktivna. Vsakokrat, ko je podgana vtaknila smrček v aktivno odprtino je v veno prejela 0.110 ml fiziološke raztopine z 0.22 mg kokaina / kg v času 2 s. Raztopino kokaina smo dodajali preko katetra. Ta je podgano povezoval z brizgo (10 ml), vodeno z električno brizgalko (RAZEL, model A, 10 RPM), nameščeno izven kletke. Nadzor nad časovnim potekom poizkusov in zbiranjem podatkov je bil voden z osebnim računalnikom in programskim paketom (Graphic State Notation 2 2.002-00; Coulbourn Instruments, Allentown, PA, ZDA).

## Vstavitev katetra

Vsako podgano smo omamili z anestetično mešanico (ketamin 60 mg/kg in xylazin 8 mg/kg) in ji v desno skupno jegularno veno vstavili kateter. Kateter je bil sestavljen iz notranjega silikonskega dela (30 mm; Dow Corning Corporation, Midland, MI, ZDA) in zunanjega dela iz renatana (90 mm; Braintree Scientific Inc., Braintree, MA, ZDA), notranjega premera 0.5 mm in zunanjega premera 1.0 mm. Notranji del katetra je bil speljan skozi desno jugularno veno v desni atrij ter pritrdjen z enim šivom na jugularno veno in z drugim šivom na mišico ob vstopu v jugularno veno. Zunanji del katetra smo podkožno speljali na hrbtni del vratu, kjer smo naredili izstopno mesto skozi kožo in kateter zamašili s prirejeno iglo zunanjega premera 0.7 mm (Microlance 3, 22G2; BD Medical systems, Drogheda, Irska). Za vzdrževanje prehodnosti smo kateter vsak dan spirali s kombinacijo antibiotičnega in antitrombotičnega sredstva (gentamicin 12 mg in heparin 500 I.E.

na 100 ml fiziološke raztopine). Po vstavitvi katetra so živali sedem dni okrevale, preden smo pričeli z nadaljnimi poskusi. Prehodnost katetrov smo občasno preverili z injiciranjem anestetične raztopine skozi kateter. Živali z intaktnim katetrom so v 3 sekundah po injiciranju izgubile zavest za nekaj sekund. Živalim s poškodovanim katetrom smo vstavili nov kateter v levo jugularno veno.

### Učenje samoinjiciranja

Podgane smo učili samoinjiciranja kokaina v 2 urnih seansah, ki so potekale tekom njihovega dnevnega dela ciklusa, vsak dan razen sobote in nedelje. Vsaka seansa se je začela s prižigom luči v kletki in avtomatskim injiciranjem odmerka kokaina (0.22 mg/kg). Vsakokrat, ko je podgana vtaknila smrček v aktivno odprtino, se je prižgala rumena luč v notranjosti aktivne odprtine in podgana je v dveh sekundah v veno prejela 0.110 ml fiziološke raztopine z 0.22 mg kokaina / kg (fiksno razmerje (FR) – 1). Rumena lučka je ostala prižgana ves čas injiciranja. Po vsaki aktivaciji odprtine je injiciranju sledilo 30 s obdobje neaktivnosti (premor, ko je bila luč v kletki ugasnjena in je bila aktivacija odprtine le zabeležena, ni pa sprožila nobenih posledic. Aktivacija neaktivne odprtine je bila vsakokrat zabeležena, vendar ni sprožila nobene posledice (služila je za kontrolo). Kriterij za obvladovanje postopka samoinjiciranja je bil vsaj 30 sprožitvev aktivne odprtine v dveh urah seanse in razmerje med aktivno in neaktivno odprtino vsaj 3 : 1. Samoinjiciranje je bilo stabilno, ko je bil kriterij dosežen vsaj tri dni zapored.

### Testni protokoli

Uporabili smo paradigmo "ekstinkcija in recidiv znotraj seanse". Podgane smo testirali v dnevni 4 urnih seansah. Vse štiri ure je bil testni protokol enak kot med postopkom učenja. Prvi dve uri so podgane ob aktivaciji odprtine dobivale raztopino kokaina, v drugih dveh urah smo raztopino kokaina zamenjali s fiziološko raztopino. Podgane so se postopoma naučile, da v zadnjih dveh urah

kokaina ni več na voljo, zato se je število aktivacij aktivne odprtine v zadnjih dveh urah s časom zmanjševalo (ekstinkcija). Testne seanse smo ponavljali, dokler podgane v zadnji uri niso dosegle kriterija za ekstinkcijo (največ pet aktivacij aktivne odprtine v zadnji uri seanse). Ko so podgane tri dni zapored dosegale kriterij za ekstinkcijo, smo jim v naslednji seansi v 180 minuti (v drugem delu poskusa, kjer smo testirali učinke LEK-8829 in bromokriptina po i.v. dajanju pa po 210 minuti) injicirali v kateter kokain (2 mg/kg v 0.6 ml fiziološke raztopine) in tako sprožili ponovno iskanje droge (vtikanje smrčka v aktivno odprtino-recidiv). Eni skupini podgan (N=9) smo različne odmerke LEK-8829 injicirali i.p. (žival smo previdno vzeli iz kletke in jo takoj po i.p. injekciji položili nazaj), drugi skupini (N=6) pa i.v. (v kateter). Podgane so 30 minut pred sprožitvijo recidiva dobivale različne odmerke LEK-8829 (prva skupina i.p. po 150 minutah seanse, druga skupina i.v. po 180 minutah seanse), bromokriptin (druga skupina, 2 mg/kg i.v., 60 min. pred sprožitvijo recidiva), ali fiziološko raztopino (prva skupina i.p. po 150 minutah seanse, druga skupina i.v. po 180 min. seanse). Vrstni red seans z različnimi protokoli je bil naključen. Seanse, v katerih smo testirali proučevane snovi (LEK-8829, bromokriptin), so se zmeraj izmenjavale s seansami, kjer so živali pred sprožitvijo recidiva dobile le fiziološko raztopino. V skupini, ki je prejemale testne snovi i.p. smo beležili število sprožitvev aktivnih in neaktivnih odprtin v zadnji uri seanse, v skupini, ki je prejemale testne snovi i.v. pa v zadnje pol ure seanse.

#### Statistična analiza

Več podganam se je intravenski kateter zamašil preden smo na njih testirali vse odmerke snovi, zato smo rezultate analizirali s primerjavo med posameznimi poskusnimi podganami. Podatke (izražene v številu aktivacij aktivnih ali neaktivnih odprtin v zadnji uri testne seanse pri protokolu, kjer so testne snovi dobivale i.p. in zadnje pol ure v protokolu, kjer so testne substance dobivale i.v.) smo analizirali z enosmerno analizo varianc (ANOVA) in Schefferjevim testom.

## REZULTATI

Samoinjiciranja kokaina se je naučila približno polovica testnih živali. Stabilno raven samoinjiciranja so povprečno dosegle v približno 10-15 seansah. V seansah ekstinkcije so vse podgane dosegle kriterij za ekstinkcijo (največ pet aktivacij aktivne odprtine v zadnji uri seanse) v povprečno petih seansah. LEK-8829 in bromokriptin smo testirali le na tistih podganah, ki so v predhodnih seansah po sprožitvi z injekcijo kokaina imele zadovoljiv recidiv (več kot pet aktivacij aktivne odprtine v zadnji uri seanse).

Na sliki 1 je prikazan tipičen vzorec samoinjiciranja pri živalih po protokolih A- "ekstinkcija", B- "recidiv" in C- "zaviranje recidiva" po predhodnem injiciranju LEK-8829. Testna seansa je trajala štiri ure. Prvi dve uri so podgane ob aktivaciji aktivne odprtine dobivale kokain, drugi dve uri fiziološko raztopino. Pol ure po zamenjavi kokaina s fiziološko raztopino smo živali za kratek čas vzeli iz kletke in jim i.p. injicirali fiziološko raztopino (oznaka: FIZ) ali LEK-8829 v različnih odmerkih. Pol ure kasneje (ob začetku zadnje ure seanse) so prejele injekcijo kokaina ( 2 mg/kg; oznaka: KOK) i.v.. LEK-8829 je zmanjšal intenziteto samoinjiciranja povzročeno z injekcijo kokaina. Navpične črtice predstavljajo aktivacijo aktivne odprtine z vtikanjem smrčka.

Na sliki 2 so prikazani učinki LEK-8829, ki smo ga v različnih odmerkih injicirali *intraperitonealno* 30 min. pred sprožitvijo recidiva s kokainom (2 mg/kg i.v.): LEK-8829 je v *intraperitonealnih* odmerkih od 0.5 do 5 mg/kg statistično zmanjšal recidiv samoinjiciranja sprožen s kokainom. Posamezna testna seansa je trajala 4 ure. V prvi polovici seanse so si podgane lahko samoinjicirale kokain, v drugi polovici seanse pa fiziološko raztopino. Recidiv samoinjiciranja smo sprožili z odmerkom kokaina (2 mg/kg i.v.). Uporabili smo paradigmo "ekstinkcija znotraj seanse". Podatki za posamezne skupine so izraženi s povprečnim številom aktivacij aktivne odprtine  $\pm$  SEM v zadnji uri testne seanse (po sprožitvi

samoinjiciranja s kokainom, 2 mg/kg i.v.). Po protokolu "ekstinkcija" so podgane 150 min. po začetku seanse prejele fiziološko raztopino i.p. in nato 180 min. po začetku seanse še fiziološko raztopino i.v. (FIZ + FIZ). Po protokolu "recidiv" so podgane 150 min. po začetku seanse prejele fiziološko raztopino i.p. in nato 180 min. po začetku seanse še odmerek kokaina (2 mg/kg i.v.)(FIZ + KOK). Po protokolu "zaviranje recidiva" so podgane 150 min. po začetku seanse prejele LEK-8829 v različnih odmerkih (od 0.25 do 5 mg/kg) in nato 180 min. po začetku seanse še odmerek kokaina (2 mg/kg i.v.)(LEK + KOK). Število aktivacij neaktivne odprtine ni preseglo 5% aktivacij aktivne odprtine, podatki niso prikazani.

Na sliki 3 je prikazan učinek LEK-8829, ki smo ga v različnih odmerkih injicirali *intravensko* (30 min. pred sprožitvijo recidiva) in učinek bromokriptina (2 mg/kg, ki smo ga prav tako injicirali *intravensko*, 60 min. pred sprožitvijo recidiva). LEK-8829 je v odmerkih 0.25 in 0.5 mg/kg statistično značilno zmanjšal samoinjiciranje sproženo s kokainom. Tudi v odmerkih 0.1, 0.25 in 0.5 mg/kg je LEK-8829 zmanjšal samoinjiciranje sproženega s kokainom. Bromokriptin v odmerku 2 mg/kg i.v. ni preprečil samoinjiciranja sproženo s kokainom. Posamezna testna seansa je trajala 4 ure. Na začetku seanse so si podgane lahko 105 min. samoinjicirale kokain, nato pa so imele do konca seanse na voljo fiziološko raztopino. Recidiv samoinjiciranja smo sprožili z odmerkom kokaina (2 mg/kg i.v.). Uporabili smo paradigmo "ekstinkcija znotraj seanse". Podatki so izraženi s povprečnim številom aktivacij aktivne odprtine  $\pm$  SEM v zadnjih pol ure testne seanse (po sprožitvi samoinjiciranja s kokainom, 2 mg/kg i.v.). Po protokolu "ekstinkcija" so podgane 180 min. po začetku seanse prejele fiziološko raztopino i.p. in nato 210 min. po začetku seanse še fiziološko raztopino i.v. (FIZ + FIZ). Po protokolu "recidiv" so podgane 180 min. po začetku seanse prejele fiziološko raztopino i.v. ter 210 min. po začetku seanse kokain (2 mg/kg i.v.). Po protokolu "preprečevanje recidiva" so podgane 180 min. po začetku seanse prejele LEK-8829 (od 0.1 do 1 mg/kg i.v.) ter nato 210 min. po začetku seanse kokain (2 mg/kg i.v.)(LEK + KOK) oziroma 150 min. po začetku seanse bromokriptin (2 mg/kg i.v.)

ter nato 210 min. po začetku seanse kokain ( 2 mg/kg i.v.) (BRO + KOK). Število aktivacij neaktivne (kontrolne) odprtine ni preseglo 5% števila aktivacij aktivne odprtine, podatki niso prikazani.

#### Legenda:

Na slikah 1, 2 in 3 pomenijo:

Oznaka \* pomeni statistično značilno manjše število aktivacij aktivne odprtine kot pri skupini FIZ + KOK (enosmerna analiza varianc (ANOVA) in Scheffejev test;  $p < 0.05$ ).

Oznaka FIZ pomeni fiziološko raztopino, oznaka KOK pomeni kokain (v obliki hidrokloridne soli), oznaka BRO pomeni bromokriptin (v obliki mezilatne soli) in oznaka LEK pomeni LEK-8829, to je 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8β-aminometilergolin (v obliki bimaleatne soli)

#### ZAKLJUČKI

Rezultati študije kažejo, da 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8β-aminometilergolin oziroma njegove farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli, v pričujočem izumu označen tudi kot LEK-8829, na modelu samoinjiciranja kokaina pri podganah z uporabo paradigme "ekstinkcija in recidiv znotraj seanse" v odvisnosti od odmerka zmanjša intenziteto recidiva, ki smo ga sprožili z injekcijo kokaina. To kaže na potencialno uporabnost spojine LEK-8829 pri preprečevanju recidiva pri odvisnikih med abstinenco. Študija je bila napravljena na podlagi hipoteze, da LEK-8829 zaradi antagonističnih učinkov na dopaminske D<sub>2</sub> receptorje lahko zavira apetitivno vedenje, ki ga v modelu samoinjiciranja lahko interpretiramo kot hrepenenje po kokainu, po drugi strani pa z agonističnimi učinki na receptorje D<sub>1</sub> oponaša kokainski dražljaj in tako do neke mere zmanjšuje potrebo po kokainu. Naša hipoteza je namreč bila, da bi oponašanje kokainskega dražljaja lahko bila pomembna izboljšava LEK-8829 pred nekaterimi drugimi antipsihotiki, ki zaradi antagonističnih učinkov na dopaminskih receptorjih D<sub>2</sub>



povzročajo averzijo in so zato manj uporabni pri zaviranju apetitivnega vedenja. Po drugi strani pa je znano, da bromokriptin, ki je agonist dopaminskih receptorjev  $D_2$ , na modelu, ki smo ga uporabili, lahko sam sproži apetitivno vedenje oziroma je celo zasvojljiv. Študija je pokazala, da predhodno tretiranje z bromokriptinom ne prepreči apetitivnega vedenja povzročenega s kokainskim dražljajem, oziroma, da bromokriptin lahko sam po sebi sproži apetitivno vedenje. Poskusne seanse so trajale štiri ure, učinke bromokriptina na recidiv pa smo opazovali 30 min. pred koncem seanse. Bromokriptin smo injicirali 60 min. pred injekcijo kokaina, ki je sprožila recidiv.

Ker tudi podatki iz literature ne podpirajo domneve, da bromokriptin preprečuje recidiv hrepenenja po kokainu (Kranzler in Bauer 1992), predlagamo LEK-8829 kot izboljšano oziroma uporabnejše zdravilo za metodo zdravljenja odvisnosti od kokaina.

## REFERENCE

S.H. Ahmed in drugi, "Neuribiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use", *Nature Neurosci.* 2002; 5: 625-626

C.A. Dackis in C.P. O'Brien, "Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers", *J. Subst. Abuse Treat.* 2001; 21: 111-117.

G. Glavan in drugi, "Modulation of neuroleptic activity of 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8-aminometilergoline bimalate (LEK-8829) by D<sub>1</sub> intrinsic activity in hemi-parkinsonian rats", *Mol. Pharmacol.* 2002; 61: 360-368

L. Handelsman in drugi, "Bromokriptine for cocaine dependence. A controlled clinical trial", *Am. J. Addict.* 1997; 6: 54-64

G.H.Jin in drugi, "(-) Stepholidine: a potential novel antipsihotic drug with dual D<sub>1</sub> receptor agonist and D<sub>2</sub> receptor antagonist actions", *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23:4-7

T.V.Khroyan in drugi, "Dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub>-like receptor mechanisms in relapse to cocaine-seeking behavior: effects of selective antagonists and agonists", *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294: 680-687

H.R. Kranzler in L.O. Bauer, "Bromocriptine and cocaine cue reactivity in cocaine-dependent patients", *Br. J. Addict.* 1992, 11.1537-1548

I. Krisch in drugi, "Pharmacological studies with two new ergoline derivatives, the potential antiopsychotisc LEK-8829 and LEK-8841", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 271:343-352

K. Mc Farland in P.W- Kalivas, "The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behaviour", *J.Neurosci.* 2001; 21:8655-8663

D.W.Self, "Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction", *Ann. Med.* 1998; 30:379-389

D.W.Self in drugi, "Opposite modulation of cocaine-seeking behaviour by D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> like dopamine receptor agonists", *Science* 1996; 1586-1589

U. Shalev in drugi, "Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review", *Pharmacol. Rev.* 2002; 54:1-42

R.D.Spealman in drugi, "Pharmacological and environmental determinants of relapse to cocaine-seeking behaviour", *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 64:327-336

L. Sprah in drugi, "Ergoline derivative LEK-8829-induced turning behaviour in rats with unilateral striatal ibotenic acid lesions: interaction with bromocriptine", *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288:1093-1100

F. Weiss in drugi, "Compulsive drug-seeking behaviour and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors", *Ann. N. .Y Acad. Sci.* 2001; 937:1-26

R.A.Wise, "Neural mechanisms of the reinforcing action of cocaine", *NIDA Res. Monogr.* 1984; 50:15-33

R.A.Wise in drugi, "Bromocriptine self-administration and bromocriptine-reinstatement of cocaine-trained and heroin-trained lever pressing in rats", *Psychopharmacology (Berl.)* 1990; 100:355-369

N.W.Withers in drugi, "Cocaine abuse and dependence", *J.Clin. Psychopharmacol.* 1995; 15:63-78

M.Živin in drugi, "The D<sub>1</sub> receptor-mediated effects of the ergoline derivative LEK-8829 in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions", *Br. J. Pharmacol.* 1996; 119: 1187-1196

M.Živin in drugi, "Antiparkinsonian potential of interaction of LEK-8829 with bromocriptine", *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 349: 151-157

## PATENTNI ZAHTEVKI

1. Metoda zdravljenja odvisnosti od psihostimulansa pri ljudeh, označena s tem, da ljudem, ki potrebujejo to zdravljenje, apliciramo terapevtsko učinkovito količino 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina kot delnega agonista dopamina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli, ki zmanjšujejo odvisnost od psihostimulansa.
2. Metoda po zahtevku 1, označena s tem, da zmanjšamo ali odpravimo abstinenčne simptome, ki so posledica odtegnitve psihostimulansa, z 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolinom v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli pri ljudeh, ki potrebujejo to zdravljenje, v terapevtsko učinkoviti količini potrebni za zmanjšanje abstinenčnih simptomov po odtegnitvi psihostimulansa.
3. Metoda po zahtevku 1, označena s tem, da preprečimo potrebo po psihostimulansu po njegovi odtegnitvi z aplikacijo 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli pri ljudeh, ki potrebujejo to zdravljenje, v terapevtsko učinkoviti količini potrebni za zmanjšanje simptomov hrepenenja po ponovnem jemanju psihostimulansa.
4. Metoda po kateremkoli od zahtevkov 1 do 3, označena s tem, da je psihostimulans izbran iz skupine, ki obsega kokain, amfetamin, metamfetamin, dekstroamfetamin, 3,4-metilendioksimetamfetamin in pemolin v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli.

5. Uporaba 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli za izdelavo farmacevtskega pripravka za zdravljenje odvisnosti od psihostimulansa.
6. Metoda zdravljenja odvisnosti od kokaina pri ljudeh, označena s tem, da ljudem, ki potrebujejo to zdravljenje, apliciramo terapevtsko učinkovito količino 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli, ki zmanjšajo odvisnost od kokaina.
7. Metoda po zahtevku 6, označena s tem, da zmanjšamo ali odpravimo abstinencijske simptome, ki so posledica odtegnitve kokaina z aplikacijo 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli pri ljudeh, ki potrebujejo to zdravljenje, v terapevtsko učinkoviti količini potrebni za zmanjševanje abstinencijskih simptomov po odtegnitvi kokaina.
8. Metoda po zahtevku 6, označena s tem, da preprečimo potrebo po kokainu po njegovi odtegnitvi z aplikacijo 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli pri ljudeh, ki potrebujejo to zdravljenje, v terapevtsko učinkoviti količini potrebni za zmanjšanje simptomov hrepenenja po ponovnem jemanju kokainu.
9. Metoda po kateremkoli od zahtevkov 6 do 8, označena s tem, da je 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolin v obliki bimaletne soli.

10. Metoda po kateremkoli od zahtevkov 6 do 9, označena s tem, da je dnevna doza 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli 0.05 do 20 mg.
11. Metoda po zahtevku 10, označena s tem, da je dozirna enota 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli 0.1 do 5.0 mg.
12. Farmacevtski pripravek za uporabo pri zdravljenju odvisnosti od kokaina pri ljudeh, ki vsebuje 0.05 do 20 mg 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli in farmacevtsko sprejemljiv nosilec.
13. Farmacevtski pripravek po zahtevku 12, označen s tem, da vsebuje 0.1 do 5.0 mg 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli in farmacevtsko sprejemljiv nosilec.
14. Uporaba 9,10-didehidro-N-metil-(2-propinil)-6-metil-8 $\beta$ -aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljive kislinske adicijske soli kot delnega agonista dopamina za izdelavo farmacevtskega pripravka za zdravljenje odvisnosti od kokaina.

## POVZETEK

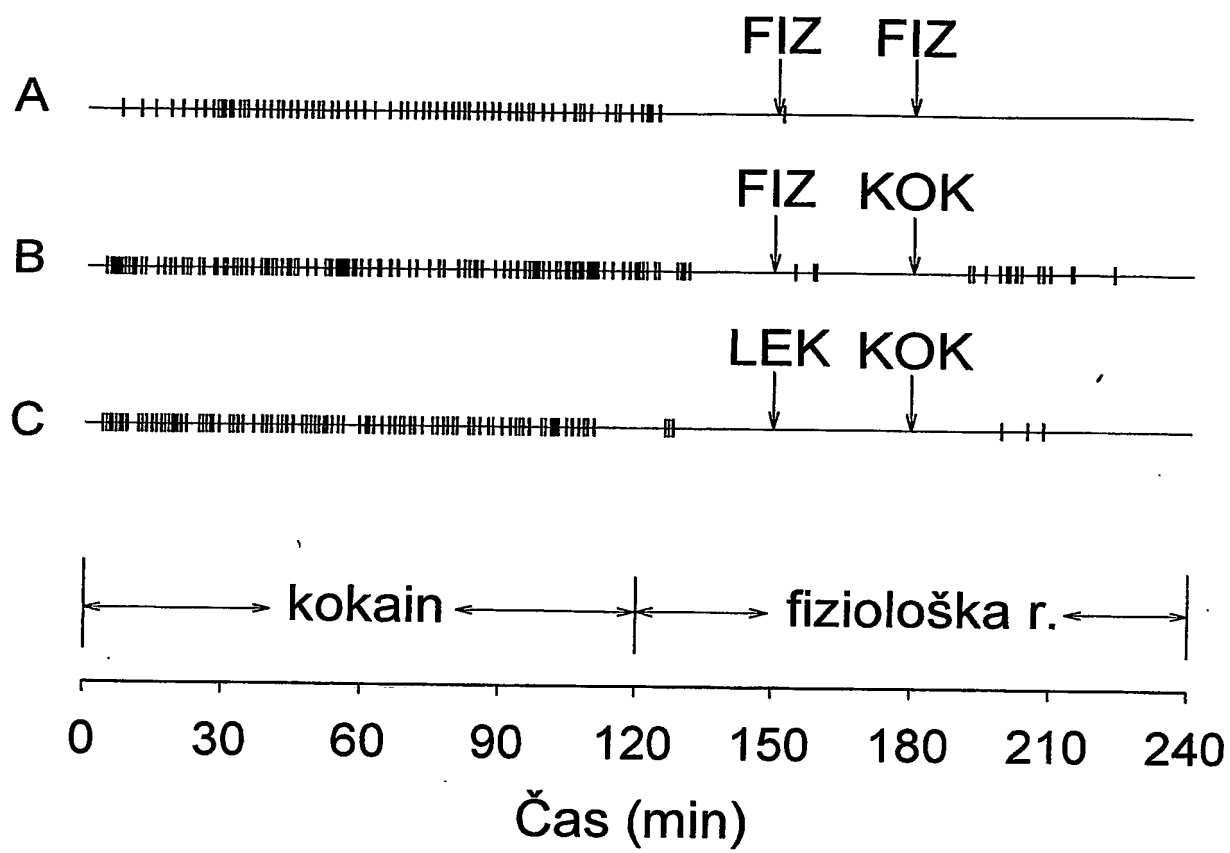
Opisan izum spada v področje farmacevtske industrije in se nanaša na novo metodo zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov, zlasti kokaina ali njegovih farmacevtsko sprejemljivih kislinskih adicijskih soli, s terapevtsko učinkovito količino 9,10-didehidro-N-metil-N-(2-propinil)-6-metil-8β-aminometilergolina v obliki proste baze ali v obliki farmacevtsko sprejemljivih kislinskih adicijskih soli, zlasti bimaleatne soli, ter na farmacevtske pripravke, ki to spojino vsebujejo. Spojina je v literaturi poznana tudi z oznako LEK-8829. Natančneje se izum nanaša na novo metodo zdravljenja zmanjševanja abstinenčnih simptomov po odtegnitvi kokaina in na zmanjševanje simptomov hrepenenja po ponovnem jemanju kokaina ter na uporabo preje omenjene učinkovine za izdelavo farmacevtskega pripravka za zdravljenje odvisnosti od kokaina.

Poleg zdravljenja odvisnosti od kokaina se izum nanaša še na metodo zdravljenja odvisnosti od amfetamina, metamfetamina, dekstroamfetamina, 3,4-metilendioksimetamfetamina in pemolina ali njihovih kislinskih adicijskih soli.



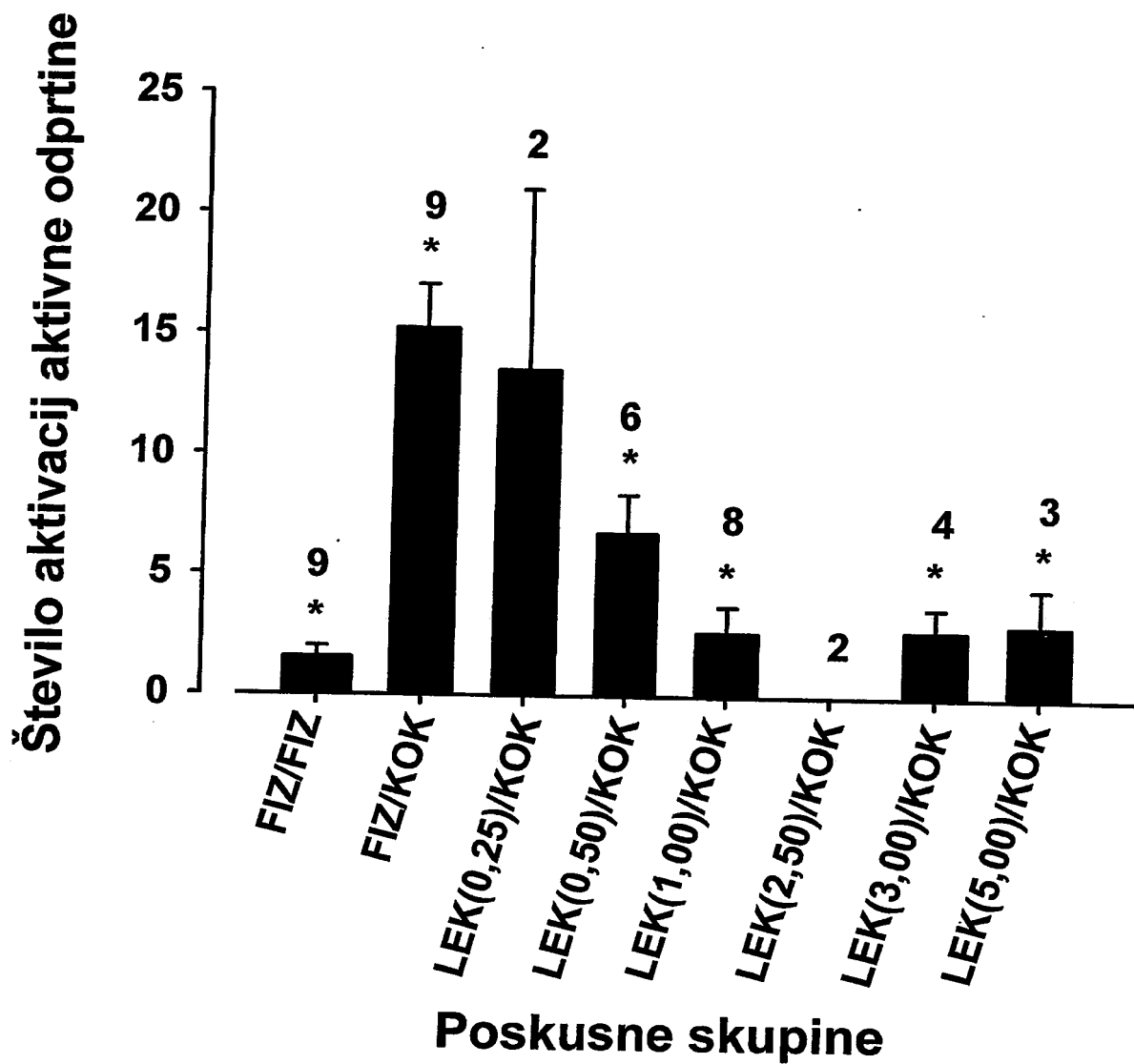
1/3

# Slika 1



2/3

Slika 2



3/3

Slika 3

